Aus dem Institut „Robert Koch“ zu Berlin
Abteilung für Chemotherapie
(Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. F. K. Kleine)

# Beitrag zur Chemotherapie der Streptokokkeninfektion der weißen Maus

## Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

RUDOLF LEVY

aus

Berlin

(Deutschland)

STETTEN / BASEL 1935
BUCHDRUCKEREI KARL SCHAHL

Genehmigt

von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

auf Antrag von Herrn Professor Dr. R. DOERR.

---

Tag der Promotion: 27. Februar 1935.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

*Meinen lieben Lehrern*

*Herrn Dr. Max Elk-Stettin*

*und*

*Herrn Professor Dr. Hermann Fischer-Basel*

*in Verehrung und Dankbarkeit*

*gewidmet.*

Die ersten Versuche einer Wunddesinfektion mit Anilinfarbstoffen sind von dem Ophthalmologen J. Stilling[1]) ausgeführt. Er hat mit Methylviolett und Auramin gearbeitet, einem Tri- bzw. Diphenylmethanfarbstoff. Später wurden dann eine ganze Reihe weiterer Farbstoffe untersucht, so Gentianaviolett durch Churchman, Brillantgrün von Browning, Gulbransen, Neufeld usw.; eine ausführliche Literatur findet sich bei Braun und Goldschmidt[2]).

Von den Acridinverbindungen ist das von L. Benda angegebene 3,6-Diamino-10-methyl-acridiniumchlorid („Trypaflavin") Gegenstand ausgedehnter Untersuchungen geworden, zuerst seitens Browning, Gulbransen, Kennaway und Thornton. In vitro und bei der experimentellen Infektion sind auch viele Trypaflavin-Metallverbindungen untersucht worden, klinisch vor allem die Silberverbindung „Argoflavin" von E. Leschke. „Septacrol", die Silberdoppelverbindung des 2,7-Dimethyl-3,6-diamino-10-methyl-acridiniumnitrats wurde bei Gelenkrheumatismus empfohlen. Von den übrigen Acridin- und Acridiniumfarbstoffen sei besonders das „Rivanol" (2-Äthoxy-6,9-diaminoacridin-lactat) von Morgenroth hervorgehoben. Hier sind interessante Beziehungen zwischen therapeutischer Wirksamkeit und Virulenz der Bakterien entdeckt worden. Das gleichfalls von Morgenroth angegebene 2-Äthoxy-6,9-äthanolamino-acridin hat keine Wirkung bei der weißen Maus, die mit frischen virulenten Streptokokken aus menschlicher Sepsis infiziert ist, bei weitergezüchteten Laboratoriumsstämmen dagegen ist es sehr wirksam.

Angaben über die zeitliche Abtötung von Streptokokken finden sich bei Dohi[3]). Rivanol und Nitroacridin sind als „Entozon" bei der Streptokokkenmastitis der Kühe mit Erfolg

---

[1]) Stilling: Anilinfarbstoffe als Antiseptica. Straßburg (Trübner) 1890.

[2]) Braun und Goldschmidt: Die Methoden der tierexperimentellen Wundinfektion mit besonderer Berücksichtigung der Antisepsis. Abderhaldens Biologische Arbeitsmethoden, Teil VIII, 2. 1927.

[3]) Dohi: Untersuchungen über antibakterielle Kraft von Trypaflavin, Isravin, Panseptin und Mercurochrom. Jap. J. of Derm. 32 (1932) 952—956.

versucht worden: Lehr, Gion, Seelemann[4]), ausführliche Literatur bei Klimmer und Haupt[5]).

Von Goldverbindungen zeigt das kolloidale Gold eine geringe Beeinflussung der Infektion (Smith, Nishida, Contero u. a.). Neuerdings stellte Collier[6]) eine ausgezeichnete Wirkung des Auro-Detoxins bei der Wund- und Streptokokkeninfektion (intraperitoneal) der weißen Maus fest. Ebenso wie Detoxin erzeugt es keine Anaphylaxie. Umber und Rüther[7]) empfehlen es bei der Infektarthritis und bei schleichenden Infektionen.

Das von Binz und Räth[8]) dargestellte Selectan, eine Jodpyridinverbindung, zeigt einen Heileffekt bei tierischen Streptokokkeninfektionen: Pferdedruse, gewissen Pferdebronchitiden, Streptokokkenmastitis der Kühe, Ferkelsepsis.

Die Verbindungen der Hydrocupreinreihe wurden durch die umfangreichen Versuche Morgenroths der therapeutischen Anwendung bei bakteriellen Infektionen zugänglich. Im Gegensatz zu der Beeinflussung der Pneumokokkeninfektion haben die höheren Glieder des Äthylhydrocupreins eine gesteigerte Wirkung auf Streptokokken. Ähnlich verhalten sich die Hydrocupreinotoxine. Das Maximum liegt beim Vucin, der i-Octylverbindung. Es hat besonders während des Krieges in der chirurgischen Praxis und zur Wunddesinfektion, speziell zur Tiefenantisepsis infizierter oder infektionsverdächtiger Wunden Verwendung gefunden.

Hata[9]) untersuchte in einer ausführlichen Arbeit etwa 40 Oxychinoline, die eine gute Wirkung hatten.

Salicylsäure wird bei akutem Gelenkrheumatismus mit Erfolg gebraucht. Bevor über die Ätiologie des Gelenkrheumatismus Klarheit herrscht, kann nicht entschieden werden, ob die Salicyl-

---

[4]) Lehr: Wiener tierärztl. Monatsschr. 20 (1933), 481–486.
Gion: Vet.-med. Diss. Gießen 1932.
Seelemann: Dtsch. tierärztl. Wochenschr. (1933) 337–345.

[5]) Klimmer und Haupt: Streptokokkenmastitis. Weichardts Ergebnisse XI (1930) 354–446 und 771–774.

[6]) Collier: Med. Klinik (1933) 1447–1449.

[7]) Umber und Rüther: Dtsch. med. Wochenschr. (1934) Nr. 9, 317.

[8]) Binz und Räth: Chemotherapeutica aus der Pyridinreihe. Tierärztl. Rundschau (1928) Nr. 48.

[9]) Hata: Kitasato Arch. of exper. Med. 9 (1932) 1–71.

säure direkt oder über die Abwehrmaßnahmen des Körpers wirksam ist.

Mitolo[10]) untersuchte die Wirkung der Dämpfe ätherischer Öle und tierischer Drogen (Moschus, Ambra, Castoreum, Zibeth, Smegma) auf das Wachstum von Mikroorganismen. Die Wirksamkeit nimmt in folgender Reihenfolge ab: Latschenkieferöl, Bergamottöl, sibirisches Fichtennadelöl, Terpentinöl. Die chemische Konstitution ist noch zu wenig bekannt, um Beziehungen zur Wirkung aufdecken zu können. Hier seien zum Vergleich die Versuche von Heubner[11]) herangezogen, der von den Verbindungen Menthan, Menthen, Terpinen und Cymol nur das Menthen hämolytisch fand (1 Doppelbindung). Das Terpinen mit 2 Doppelbindungen ist nicht wirksam.

Morel, Rochaix und Perrot[12]) fanden die antiseptische und keimtötende Wirkung einiger Phenole und Oxyäther von Phenolen mit Allyl-, Propenyl- und Aldehydfunktion in folgender Reihe abnehmend: Allyl (Eugenol), Allyl (Ertragol), Propenyl (Isoeugenol), Allyl (Methyleugenol), Aldehyd (Vanillin und Piperonal), Propenyl (Methyl-i-eugenol).

Serum ist mit wechselnden Erfolgen angewandt worden. Bei Erysipel berichtet Neuber[13]) von leidlichen Erfolgen mit Rekonvalescentenserum. McEachern[14]) hält Aolan für besser und Davidson[15]) hält als einzig mögliche Therapie die $1^1/_2$ bis 2 fache Erythemdosis mittels der Quarzlampe. Bei Streptokokkenmeningitis sah Appelbaum[16]) mit Antischarlachserum Erfolg. Es ist möglich, daß es sich in vielen Fällen um eine unspezifische Resistenzsteigerung handelt, wie es im Prophylaxisversuch oft nachgewiesen werden konnte, z. B. auch bei der Maul- und Klauenseucheinfektion durch Collier und Levy[17]).

---

[10]) Mitolo: Fisiol. e Med. 3 (1932) 634—668.

[11]) Heubner und Mitarbeiter: 28. Kongreß für innere Medizin, Wiesbaden 1911, S. 559. Ferner Schwalb: Med. Diss. Göttingen 1912 und Arch. f. exp. Path. 70 (1912) 71—108. Ishizaka: Arch. f. exp. Path. 75 (1914) 194–229. Vor allem Rhode: Biochem. Zeitschr. 130 (1922) 481—496.

[12]) Morel, Rochaix et Perrot: C. r. Soc. Biol. Paris 114 (1933) 1118—1120.

[13]) Neuber: Wiener klin. Wochenschr. (1934) 40—44.

[14]) McEachern: Brit. med. J. (1932 I) 1124.

[15]) Davidson: Brit. med. J (1932 I) 929—931.

[16]) Appelbaum: J. amer. med. Assoc. 98 (1932) 1253—1256.

[17]) Collier und Levy: Dtsch. tierärztl. Wochenschr. (1932) Nr. 48, 764—766.

Die sichere Wirkung vieler Triphenylmethan- und Acridinfarbstoffe legte es nahe, auch andere Farbstoffklassen therapeutisch zu versuchen. Es wurden 56 Farbstoffe aus 14 verschiedenen Gruppen ausgewählt.

Die Versuche wurden mit dem Streptococcus Aronson angestellt. Die Virulenz für die weiße Maus bei der Wundinfektion ist in Tabelle 1 angegeben:

Virulenzbestimmung im Wundversuch

| Dosis | Tod der Maus nach Tagen |
|---|---|
| $^1/_{10}$ Tropfen | 3.—4. Tag |
| $^1/_{100}$ Tropfen | 4.—5. Tag |
| $^1/_{1000}$ Tropfen | 5.—6. Tag |
| $^1/_{10000}$ Tropfen | 6. Tag |

Der Einfluß in vitro wurde nach folgendem Verfahren untersucht. In einem sterilen Reagensglas mit 3,2 ccm Serum-Bouillon wurde durch Zusatz von 0,8 ccm der 1%igen Farbstofflösung eine Konzentration von 1:500 hergestellt. Weitere 5 Röhrchen enthielten je 2 ccm Serumbouillon. In das erste Röhrchen dieser Reihe wurden 2 ccm aus dem ersten Röhrchen gebracht, sodaß die Konzentration 1:1000 war. In der gleichen Weise entstanden die Konzentrationen 1:2000, 1:4000, 1:8000 und 1:16000. Jedes dieser Röhrchen wurde mit einem Tropfen der 10fach verdünnten Streptokokkenreinkultur in Serumbouillon beimpft. Nach 24 Stunden bei 37° wurde auf Blutagar abgeimpft und nach weiteren 24 Stunden die Entwicklung der Keime unter dem Einfluß der verschiedenen Farbstoffkonzentrationen abgelesen. Wenn noch bei der Verdünnung 1:16000 keine Entwicklung erfolgte, wurden weitere höhere Verdünnungen hergestellt.

In vivo wurden sowohl Wundspülversuche gemacht als auch die von Morgenroth angegebene Phlegmonemethode angewandt. Den weißen Mäusen wurde auf dem Rücken ein 1 cm langer Einschnitt mit einer scharfen Schere gesetzt, in den 1 Tropfen der verdünnten Streptokokkensuspension eingerieben wurde. Die Wunde wurde dann mit 1 ccm 1%iger Farbstofflösung nach der von Collier angegebenen Weise gespült, daß die Flüssigkeit vor allem auch unter die Wundränder gelangte (Unterspülung). Im Phlegmoneversuch wurde den Mäusen 0,2 ccm einer verdünnten Streptokokkenkultur subcutan injiziert, worauf in der Umgebung subcutan 1 ccm der Farbstofflösung in den Konzentrationen 1:1000,

1:2000 und 1:4000 verteilt wurde. Bei den Kontrollen wurde statt der Farbstofflösung 1 ccm physiologische NaCl-Lösung verwandt.

Um Beziehungen zwischen therapeutischer Wirkung und chemischem Bau zu finden, wurden einige Abkömmlinge des Oxazinfarbstoffes Cölestinblau B untersucht. Die Tabelle 2 gibt die Ergebnisse wieder. Die Wundspül- und Phlegmoneversuche wurden in 4 Etappen ausgeführt, darum sind die Infektionen bei den Kontrollen nicht gleichsinnig verlaufen. Bei den Versuchen nach Morgenroth wurde von den Konzentrationen 1:1000, 1:2000 und 1:4000 die minimale hemmende Konzentration angegeben.

Unter den Pyrazolonfarbstoffen ist nur das Guinea-Echtgelb RL in geringem Grade wirksam, es verhindert in einer Konzentration von 1:1000 die Bildung der Streptokokkenphlegmone. Einen besseren Effekt besitzt das Nilblau 2 B, ein Oxazinfarbstoff. Wesentlich günstiger ist der Ersatz des Sauerstoffs im Oxazin durch Stickstoff; die Phenazine zeigen die beste Wirkung, sowohl in vitro wie in vivo. Die wirksamsten Farbstoffe dieser Gruppe wurden in weiteren Tierversuchen erprobt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3 und 4 wiedergegeben.

Eine Beziehung zwischen der baktericiden Wirkung in vitro und in vivo läßt sich aus den Untersuchungen nicht ableiten. Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und therapeutischem Effekt sind nur in wenigen Fällen zu erkennen. Von den untersuchten Rhodaminen hat Rhodamin G extra die geringste Wirkung. Der Übergang von der Monäthylaminoverbindung zur Diäthylaminogruppe im Rhodamin B extra steigert die Reagensglaswirkung auf das achtfache, durch Veresterung der freien COOH-Gruppe läßt sich die Wirkung weiter erhöhen. Ach hier ist die höher äthylierte Verbindung Rhodamin 3 B extra wirksamer als das weniger Äthylgruppen enthaltende Rhodamin 6 B extra. Die eutherapeutische Wirkung der Äthylgruppe drückt sich in den Reagensglasversuchen ganz deutlich aus. Ähnliches zeigt sich beim Vergleich von Cresylblau 2 RM und Carpriblau GON. Die Alkylierung der freien Aminogruppe und der Ersatz des Diäthylaminorestes durch $(C_2H_5)_2N$- erhöht die Reagensglaswirkung von 1: 20000 auf 1: 40000 und in geringem Maße auch die Heilwirkung im Tier. Schwieriger gestaltet sich der Vergleich der drei zu den Phenonaphthoxazinen gehörigen Nilblaufarbstoffe „R", „A" und „2 B". Nilblau A enthält statt der Dimethylamino-

gruppe und des Chlors von Nilblau R die Diäthylaminogruppe und die Sulfogruppe außerdem noch eine freie Aminogruppe. Im Nilblau 2 B ist ein H dieser Gruppe durch den Benzylrest substituiert und die Sulfogruppe durch Chlor. Der Heilwert ist bei R größer als bei A, dann kommt 2 B.

Der Übergang von den Phenoxazinen zu den Phenazinen ist mit einer bedeutenden Steigerung der Baktericidie verbunden, die bei den Benzosafraninen ihren Höhepunkt erreicht. Auch hier sind die erkennbaren Beziehungen zwischen Chemotherapie und chemischer Konstitution sehr spärlich. Das Methylenviolett RN hat gar keinen Effekt in vivo. Führt man eine Methylgruppe ein, so ist der entstandene Farbstoff Safranin MN gut wirksam. Eine weitere Methylgruppe, wie es im Rhodulinviolett vorliegt, verringert die Wirkung im Tierversuch. Die Reagensglaswirkung ist bei allen drei Verbindungen beträchtlich. Die Formeln von 9 Farbstoffen sind zum Vergleich in Tabelle 5 angegeben.

Über den Mechanismus der Wirkung ist man leider noch sehr wenig unterrichtet. Die Acridine wirken in eiweißhaltigem Milieu ebenso wie in eiweißfreiem und wahrscheinlich direkt auf die Erreger im Sinne einer Abtötung, Entwicklungshemmung oder Virulenzabschwächung. Unterstützt wird diese Ansicht durch die Festigungsversuche von Jungeblut. Ferner spricht dafür, daß — wie bei den meisten anderen Chemotherapeutica — die Wirkung in vivo und in vitro verschieden ist. Die Serumwirkung soll sogar den Effekt noch steigern, nach Langer durch Verminderung der Dispersität und Steigerung der Speicherfähigkeit, nach Bloch und Schiff durch $p_H$-Änderung (Abstumpfung der sauren Reaktion des Rivanols) ohne Änderung der Oberflächenspannung. Nach Hata[18]) werden auch die Oxychinoline ebenso wie die Acridine und Chinine durch Proteinkörper nicht gehemmt, sie zeigen alle ein tiefes Eindringungsvermögen. All diese Verbindungen wirken auf grampositive Bakterien (Kokken) besser als auf negative. Die Anfärbbarkeit scheint überhaupt die Hauptrolle zu spielen. Gulliermond[19]) fand bei Oidium Neutralrot und Toluidinblau unwirksam, Methylenblau und Kresylblau etwas wirkend und Nilblau besonders giftig; Janusgrün, Methylviolett und Dahliaviolett, die das Chondriom aufärben, sind sehr toxisch. Zylberszac[20]) sieht den Grund chemo-

[18]) Hata: Kitasato, Arch. of exper. Med. 9 (1932) 1—71.

[19]) Gulliermond: C. r. Soc. Biol. Paris 104 (1930) 468—472.

[20]) Zylberszac: C. r. Soc. Biol. Paris 108 (1931) 1156—1159 und Dustin: C. r. Soc. Biol. Paris 108 (1931) 1155.

therapeutischer Beeinflussung in der karyoklasischen Giftigkeit der Chemotherapeutica; das gleiche gilt auch für viele Substanzen, die zur Blockade des RES gebräuchlich sind. Man sollte nach ihm den Einfluß auf die „euklastischen Chromatine" (Dustin) ins Auge fassen. Rein chemische Probleme bespricht Benda[21]) in seiner Arbeit über „Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung der Chemotherapeutica": Wirkung der Zahl und Lagerung von $NH_2$- und OH-Gruppen, Entgiftung durch Acetylierung, Sulfurierung, Einführung von Alkyl- und besonders Methylgruppen. In ihren ausführlichen Arbeiten zeigen Fourneau[22]) und Fairbrother und Renshaw[23]) an einer großen Zahl von Triphenylmethanen, Safraninen, Thiazinen, Oxazinen und Acridinen, daß eine oder mehrere Aminogruppen günstig sind, Alkylierung des Kerns ist schädlich, Substitution durch -COOH und $-SO_3H$ vermindern den Effekt sehr erheblich (bei Protozoeninfektionen ist das nicht der Fall). Browning und Cohen finden die $NH_2$-Gruppe günstig; Ersatz von Methyl durch Äthyl, Propyl, i-Butyl, i-Amyl, Hexyl, Heptyl ist ohne Einfluß; Alkylengruppen schwächen.

Die physikalische Betrachtungsweise des chemotherapeutischen Effektes gewinnt immer mehr an Bedeutung. Es ist an vielen Beispielen festgestellt, daß die undissoziierten Verbindungen besser wirken: so die freien p-Oxybenzoesäureäthylester (Liese[24])) auch die Benzoesäure besser als das Na-Salz, Chininbase auf Paramäcien (Arbeiten von Binz und Bresslau); es seien die Arbeiten genannt von Fleischer und Amster[25]) über „den Einfluß der Reaktion des Mediums auf die Desinfektionswirkung organischer Farbstoffe" und vergleichend von Osborn[26]) über den Einfluß des $p_H$ auf die Wirkung des Komplements.

---

[21]) Benda: Z. angew. Chemie (1933) 85—87.

[22]) Fourneau: Relations entre la constitution chimique des corps et leur action thérapeutique. Union internationale de la chimie pure et appliquée. 6. Kongreß 1925, Bukarest. Verhandlungen S. 72.

[23]) Fairbrother and Renshaw: J. of the Roy. Soc. of Arts 71 (1923) 281 und 302 (The relation between chemical constitution and antiseptic action in the coal tar dyes).

[24]) Liese: Arch. f. Hyg. 110 (1933) 355—364.

[25]) Fleischer und Amster: Z. Imm.-Forsch. u. exp. Th. 37, H. 3 (1923) 327—340.

[26]) Osborn: Biochem. J. 28 (1934) 423—425.

Man stellt sich oft die Unwirksamkeit eines Chemotherapeuticums derart vor, daß es nicht in die Zelle eindringen kann. Man versuchte das an Trypanosomen nachzuweisen. Hasskó[27]) fand, daß Triphenylmethanfarbstoffe den Trypanosomenkörper so sättigen, daß eine nachfolgende Aufnahme von Trypaflavin „durch Verdrängung" gehemmt wird. Yorke[28]) wies in mehreren Arbeiten nach, daß reduziertes Tryparsamidthioglykolat nach Einwirkung auf normale Trypanosomen seine Wirksamkeit für neue Trypanosomen verliert, nach Einwirkung auf feste Stämme nicht. Er sieht darin einen Beweis für die Ehrlich'schen Anschauungen und lehnt die Voegtlin'sche Hypothese (Arsenwirkung durch Bindung der biologischen Schwefelverbindungen vom Typus des Glutathions) ab. Auch Fischl und Singer[29]) sehen in der experimentellen Arzneifestigkeit eine Veränderung der Oberfläche. Mit dem Fluorescenzmikroskop konnte Jancsó das Eindringen von Farbstoffen verfolgen.

Rivanol- und trypaflavinresistente Streptokokken (Stamm Aronson) zeigten nach Jungeblut[30]) „im Grampräparat ungleichmäßige Färbung und kolbenförmige Anschwellung der Endglieder" und Virulenzverminderung. Deshalb betrachten auch Morgenroth und Schnitger dies nicht als eine echte Festigkeit im Ehrlich'schen Sinne, sondern als eine durch „überstürzte Alterung" bedingte Zustandsänderung der Keime.

Auf jeden Fall hat das Studium der arzneifesten Stämme einen tieferen Einblick in den chemotherapeutischen Wirkungsmechanismus uns vermittelt.

Zur Theorie der Antiviruswirkung, die vielleicht auf einen einfachen chemischen Stoff zurückzuführen ist, sei hier keine Stellung genommen.

Labes und Billmann[31]) untersuchen „kolloidchemische Eigenschaften chemotherapeutisch wirksamer Stoffe und ihre

---

[27]) Hasskó: Z. exper. Med. 89 (1933) 252–259.

[28]) Yorke: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 38 (1934) 55—56 und Yorke, Murgatroyd and Hawking: Ann. trop. Med. 25 (1931) 313—349 und 351—358.

[29]) Fischl und Singer: Z. Hyg. 116 (1934) 138—145.

[30]) Jungeblut: Z. Hyg. 99 (1923) 254 und Schnitger: Spez. Arzneifestigkeit, Weichardts Ergebnisse XIII (1932) 298.

[31]) Labes und Billmann: Biochem. Ztschr. 274, H. 1—2 (1934) 75–86.

Beziehungen zur Konstitution": nach der Methode von Michaelis uud Rona[32]) wird die Abhängigkeit der Caseinflockung vom $p_H$ mit und ohne Zusatz saurer und basischer Farbstoffe und anderer Chemotherapeutica beobachtet. Die wirksamsten Stoffe (Germanin, einige Trypanfarbstoffe) haben auch den stärksten Einfluß auf Casein. Sie wirken noch in den Verdünnungen, die auch im Organismus therapeutich vorkommen. „Die bei diesen Untersuchungen hervorgetretenen Gesetzmäßigkeiten in der Beziehung zwischen Konstitution und kolloidchemischer Affinität einerseits, der Desinfektionskraft und pharmakologischen Wirksamkeit andererseits, entsprechen den früher abgeleiteten Regeln, welche mit den Langmuir'schen Haftgesetzen in bestem Einklang stehen".

Solche Reagensglasversuche mit einem chemisch-physikalischen Test haben leider meist nur für eine kleine Gruppe von Chemotherapeutica Gültigkeit.

Die physikalisch-chemische Betrachtungsweise gewinnt aber immer mehr Bedeutung. Rosenmund und Schapiro[33]) beschreiben „synthetische Versuche in der Reihe der Antihelmintica". Durch geringfügige Änderungen im Benzolkern an ganz entfernten Stellen der wirksamen Seitenkette (Lacton des Succinylrestes u. a.) konnte die Wirksamkeit verstärkt oder ganz aufgehoben werden. Rosenmund[34]) glaubt dafür jetzt eine Erklärung gefunden zu haben, die vielleicht allgemein auf die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung anwendbar ist. Durch Berechnung des Dipolmomentes an der für die Wirksamkeit notwendigen Atomgruppierung findet er Änderungen je nach Art der übrigen Substituenten. Damit erklärt Rosenmund die Bedeutung der „unwirksamen" Seitenketten. Durch Ausbau der Lehre vom Dipol in der organischen Chemie ist zu hoffen, daß die Erkenntnisse auch in der Chemotherapie vertieft werden.

---

[32]) Michaelis und Rona: Biochem. Zeitschr. 94 (1919) 225.

[33]) Rosenmund u. Schapiro: Arch. Pharmaz. 272 (1934) 313 - 323.

[34]) Rosenmund: Vortrag in der Pharmazeutischen Gesellschaft zu Berlin am 12. Dezember 1934.

## Tabelle 2

| Farbstoffgruppe<br>Handelsname | Wirkung in vivo | Komplette Hemmung in vitro 1 : | Phlegmoneversuch Hemmung bei 1 : | Wundspülung Tod nach Tagen Versuch | Kontrollen |
|---|---|---|---|---|---|
| **Pyrazolonfarbstoffe** | | | | | |
| Flavazin S . . . . . | 0 | <500 | <1000 | 3 4 | 3 3 3 3 |
| Guinea-Echtgelb RL . | (+) | <500 | 1000 | 3 3 | 2 3 |
| Eriochromrot B . . . | 0 | <500 | <1000 | 3 3 | 3 3 3 3 |
| **Monazofarbstoffe** | | | | | |
| Alizaringelb GG . . | 0 | <500 | <1000 | 2 3 | 3 4 |
| Chromotrop 2 B . . . | 0 | <500 | <1000 | 3 3 | 3 3 3 3 |
| Eriochromschwarz A . | 0 | <500 | <1000 | 3 5 | 3 4 |
| **Disazofarbstoff** | | | | | |
| Blauschwarz NB . . | 0 | <500 | <1000 | 3 3 | 3 3 3 3 |
| **Succineinfarbstoff** | | | | | |
| Rhodamin S extra . . | 0 | 2000 | <1000 | 2 3 | 3 3 3 4 |
| **Rhodaminfarbstoffe** | | | | | |
| Rhodamin 6 G extra . | 0 | 20000 | <1000 | 3 3 | 3 3 3 4 |
| Rhodamin G extra . . | 0 | 1000 | <1000 | 2 4 | 3 3 3 4 |
| Rhodamin B extra . . | 0 | 8000 | <1000 | 2 4 | 3 3 3 4 |
| Rhodamin 3 B extra . | 0 | 32000 | <1000 | 3 3 | 3 3 3 4 |
| Brillantketonrot B . . | 0 | <500 | <1000 | 2 3 | 3 3 3 4 |
| **Oxyphthaleine** | | | | | |
| Eosin G . . . . . | 0 | <500 | <1000 | 2 3 | 3 3 3 4 |
| Eosin B N . . . . . | 0 | <500 | <1000 | 2 3 | 3 4 |
| Erythrosin extra bläul. | 0 | 500 | <1000 | 4 4 | 3 3 3 4 |
| Rose bengale . . . . | 0 | 8000 | <1000 | 3 3 | 3 3 3 3 |
| Phloxin . . . . . | 0 | 4000 | <1000 | 2 3 | 3 4 |
| **Thiobenzenyle** | | | | | |
| Primulin . . . . . | 0 | 1000 | <1000 | 3 3 | 2 3 |
| Columbiagelb G . . . | 0 | 500 | <1000 | 2 3 | 3 4 |
| **Oxazinfarbstoffe** | | | | | |
| Capriblau GON . . . | (+) | 40000 | 1000 | 2 3 | 2 3 |
| Cresylblau 2 RN . . . | 0 | 20000 | <1000 | 2 3 | 2 3 |
| Leukopyrogallocyanin | 0 | 128000 | <1000 | 3 4 | 3 3 3 3 |
| Anilinomethyl-diäthyl-pyrogallocyanin mit 2 Sulfogruppen . . . | 0 | 1000 | <1000 | 3 3 | 2 3 |
| Gallocyanin . . . . . | 0 | <500 | <1000 | 3 3 | 2 3 |
| Prune Pure . . . . . | 0 | 2000 | <1000 | 3 3 | 3 3 3 4 |
| Cölestinblau B . . . | 0 | 16000 | <1000 | 3 3 | 3 3 3 4 |
| Cölestinblau B mit 1 Sulfogruppe . | 0 | <500 | <1000 | 2 3 | 3 3 3 4 |

**Tabelle 2 (Fortsetzung)**

| Farbstoffgruppe<br>Handelsname | Wirkung in vivo | Komplette Hemmung in vitro 1: | Phlegmoneversuch Hemmung bei 1: | Wundspülung Tod nach Tagen Versuch | Kontrollen |
|---|---|---|---|---|---|
| **Oxazinfarbstoffe (Forts.)** | | | | | |
| Cölestinblau B mit 2 Sulfogruppen . | 0 | <500 | <1000 | 2 2 | 3 3 3 4 |
| Cölestinblau B-Base . | 0 | 20000 | <1000 | 3 4 | 2 3 |
| Cölestinblau B-Base mit 1 Sulfogruppe . | 0 | <500 | <1000 | 2 2 | 2 3 |
| Nilblau R . . . . . | (+) | 40000 | <1000 | 5 6 | 3 4 |
| Nilblau A . . . . . | (+) | 40000 | 1000 | 3 3 | 2 3 |
| Nilblau 2 B . . . . . | + | 8000 | 2000 | 3 lebt | 2 3 |
| Leuko-dimethyl-phenylendiaminocoréin . | 0 | 500 | <1000 | 2 3 | 3 3 3 4 |
| Ammoniumsalz der Aminocoréinsulfosäure | 0 | <500 | <1000 | 3 4 | 3 3 3 3 |
| Leukogallaminblau . | 0 | 500 | <1000 | 2 2 | 3 3 3 4 |
| Galloheliotrop . . . | 0 | <500 | <1000 | 2 3 | 2 3 |
| **Eurhodinfarbstoff** | | | | | |
| Neutralviolett extra . | 0 | 40000 | <1000 | 4 4 | 3 3 3 3 |
| **Rosindulinfarbstoffe** | | | | | |
| Indulinscharlach . . . | (+) | 160000 | 1000 | 3 3 | 3 3 3 3 |
| Rosindulin 2 B . . . | (+) | <500 | 1000 | 3 3 | 3 3 3 3 |
| **Isorosindulinfarbstoff** | | | | | |
| Neutralblau . . . . . | + | 160000 | >4000 | 3 12 | 3 3 3 3 |
| **Benzosafranine** | | | | | |
| Echtneutralviolett B . | + | 160000 | 2000 | 4 10 | 3 3 3 3 |
| Safranin extra G . . . | + | 160000 | <1000 | 3 lebt | 2 3 |
| Methylenviolett BN . | 0 | 64000 | <1000 | 3 3 | 3 3 3 3 |
| Methylengrau O . . | 0 | <500 | <1000 | 2 3 | 2 3 |
| Safranin MN . . . . | + | 40000 | 2000 | 3 lebt | 3 3 3 3 |
| Rhodulinrot G . . . | (+) | 80000 | 1000 | 3 3 | 2 3 |
| Rhodulinviolett . . . | + | 160000 | <1000 | 3 lebt | 3 3 3 3 |
| Amethystviolett . . . | (+) | 20000 | 1000 | 3 3 | 3 3 3 3 |
| Diphenblau R . . . . | 0 | 80000 | <1000 | 2 3 | 3 4 |
| Metaphenylenblau B . | + | 8000 | <1000 | 2 lebt | 3 4 |
| Indazin M (Gemisch) . | + | 40000 | >4000 | 3 lebt | 3 3 3 3 |
| **Iudulinfarbstoffe** | | | | | |
| Indulin NN . . . . . | 0 | 500 | <1000 | 3 3 | 3 3 3 3 |
| Nigrosin WL . . . . . | 0 | <500 | <1000 | 2 3 | 2 3 |
| **Schwefelfarbstoff** | | | | | |
| Immedialorange N . . | 0 | <500 | <1000 | 3 3 | 3 3 3 3 |

## Tabelle 3 (Wundspülversuche)

Die Infektion erfolgte mit 1/10 bis 1/1000 Tropfen Streptococcus Aronson; gespült wurde mit 1 ccm einer Farbstofflösung 1:100 bzw. 1:500. Rivanol diente als Vergleich. Die Zahlen bedeuten den Todestag.

| Handelsname | 1/10 Tropfen 1:100 | | | 1/100 Tropfen 1:100 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Neutralblau | 2 | 2 | 3 | 3 | lebt | lebt |
| Safranin MN | 3 | 3 | lebt | 2 | 2 | 2 |
| Rhodulinviolett | 4 | 6 | 6 | lebt | lebt | lebt |
| Metaphenylenblau B | 3 | 4 | lebt | 9 | lebt | lebt |
| Indazin M (Gemisch) | 2 | 2 | lebt | 9 | 2 | lebt |
| **Rivanol** | 2 | 3 | 3 | 2 | lebt | lebt |
| **Kontrollen** | 3 | 3 | 4 | 3 3 4 | 4 | 4 5 |

| Handelsname | 1/100 Tropfen 1:500 | | | 1/1000 Tropfen 1:500 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Neutralblau | lebt | lebt | lebt | 3 | lebt | lebt |
| Safranin MN | 4 | 4 | 10 | lebt | lebt | lebt |
| Rhodulinviolett | 3 | lebt | lebt | lebt | lebt | lebt |
| Metaphenylenblau B | 8 | 8 | lebt | 5 | lebt | lebt |
| Indazin M (Gemisch) | 8 | lebt | lebt | 10 | lebt | lebt |
| **Rivanol** | 3 | lebt | lebt | 4 | lebt | lebt |
| **Kontrollen** | 3 3 4 | 4 | 4 5 | 4 | 5 | 5 |

## Tabelle 4 (Wundspülversuche)

Die Behandlung erfolgte 1 Stunde nach der Infektion. Die Konzentration der Farbstofflösung betrug 1:500 und 1:1000.

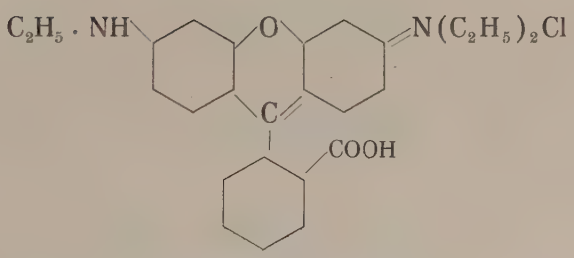
| Handelsname | 1/10 Tropfen | | | | | | 1/100 Tropfen | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rhodulinviolett | | | | | | | | | | | | |
| 1:500 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | 3 | 3 | 4 | lebt | lebt | lebt |
| 1:1000 | 2 | 3 | 4 | lebt | lebt | lebt | 3 | 3 | 4 | 4 | lebt | lebt |
| Metaphenylenblau B | | | | | | | | | | | | |
| 1:500 | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 4 | 4 | 6 | lebt | lebt | lebt |
| 1:1000 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 3 | 4 | 4 | 5 | 6 | lebt |
| **Kontrollen** | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 |

**Tabelle 4 (Fortsetzung)**

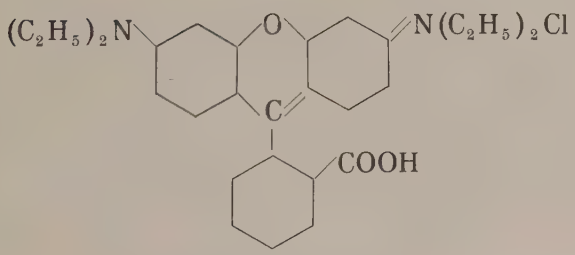
| Handelsname | 1/1000 Tropfen |
|---|---|
| Rhodulinviolett | |
| 1:500 . . . . . | 5 lebt lebt lebt lebt lebt |
| 1:1000 . . . . . | 3 4 4 lebt lebt lebt |
| Metaphenylenblau B | |
| 1:500 . . . . . | 3 4 lebt lebt lebt lebt |
| 1:1000 . . . . . | 4 4 4 5 6 lebt |
| **Kontrollen** . . . . . | 3 3 4 6 lebt lebt |

**Tabelle 5**

**Rhodaminfarbstoffe**

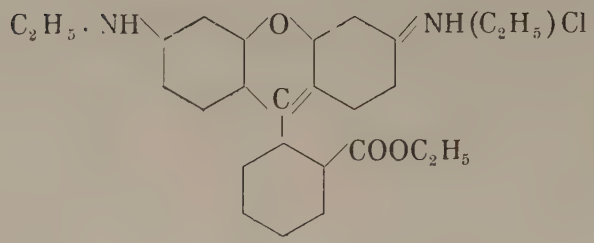



Rhodamin G extra

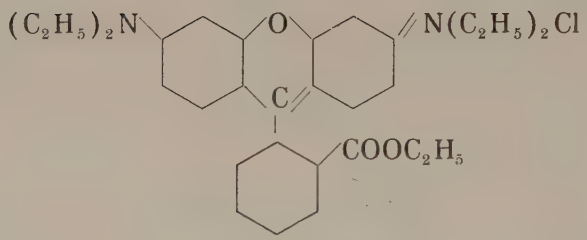



Rhodamin B extra

## Rhodaminfarbstoffe (Fortsetzung)

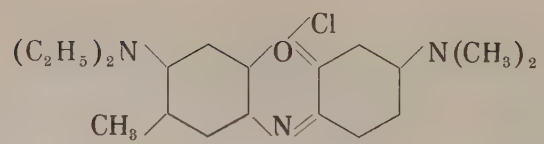


Rhodamin 6 G extra

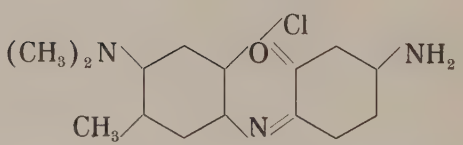


Rhodamin 3 B extra

## Oxazinfarbstoffe

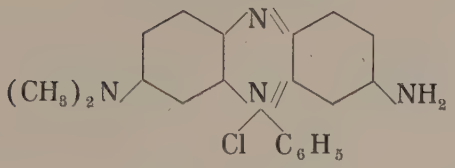


Capriblau GON

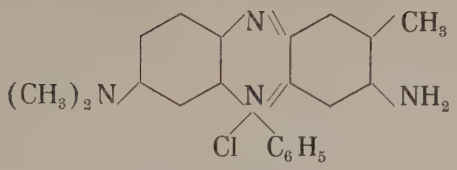


Cresylblau 2 RN

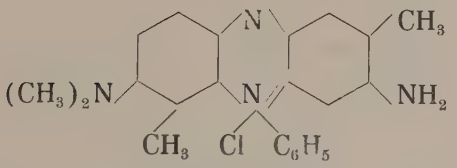
**Benzosafranine.**



Methylenviolett BN



Safranin MN



Rhodulinviolett

## Zusammenfassung.

Es wurden 56 Farbstoffe auf ihre Wirkung gegen hämolytische Streptokokken in vitro, im Wundspül- und im Morgenroth'schen Phlegmoneversuch geprüft. Die Verbindungen gehören folgenden Klassen an: Pyrazolonfarbstoffe, Monazo- und Disazofarbstoffe, Succineine und Rhodamine, Oxyphthaleine, Thiobenzenyle, Oxazinfarbstoffe, Eurhodine, Rosinduline, Isorosinduline, Benzosafranine, Induline und Schwefelfarben. Die beste Heilwirkung besitzen die Benzosafranine. Es bestehen geringe Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und chemotherapeutischem Effekt.

# Lebenslauf.

Als Sohn des Kaufmanns August Levy und seiner Ehefrau Rose geb. Deiler bin ich am 17. September 1909 in Dessau geboren und besuchte dort, später in Stettin, das Realgymnasium, wo ich Ostern 1928 die Reifeprüfung bestand. Für die hervorragende Förderung in Chemie und die Erlaubnis, im chemischen Schullaboratorium wissenschaftlich arbeiten zu können, bin ich Herrn Dr. Georg Schröder und Herrn Oberstudiendirektor Luschey zu herzlichem Dank verpflichtet.

Von Ostern 1928 an besuchte ich die Berliner Universität, wo ich Medizin und Chemie studierte und im März 1934 das Staatsexamen absolvierte. Ich war während meines Studiums Schüler folgender Herren: Adam, Albrecht, Aschheim, Baetzner, Bansi, Bastanier, Benda, E. Bergmann, G. v. Bergmann, Bessau, Beyer, Bickel, Bier, Ferd. Blumenthal, Franz Blumenthal, Bonhoeffer, Brühl, Buschke, Byk, Chajes, Czerny, Diels, v. Eicken, Ettisch, Feldberg, Fick, Fischer, Friboes, Friedemann, Girndt, Gocht, Gohrbandt, Hahn, Helbron, Hess, Hesse, Heubner, Heymann, Hirschfeld, His, Holzlöhner, Israel, Jaffé, Kauffmann, Kniep, Kopsch, Krause, Krayer, Kroó, Krückmann, Leuchs, Liepmann, Löhe, Mislowitzer, Müller-Hess, Nernst, Niederhoff, Nissen, Pringsheim, Richter, Rössle, Rona, Rost, Sauerbruch, Schilf, Schilling, Schlenk, Schürmann, Schütz, Steudel, Stoeckel, Strauß, Thiel, Thoms, Trendelenburg, Vogel, Wagner, Wehnelt, Weingaertner, Weissenberg, Bernh. Zondek, Herm. Zondek, S. G. Zondek.

Ihnen allen danke ich. Mit besonderem Dank gedenke ich des Herrn Dr. Wilhelm Feldberg (jetzt in London) und der Herren Professoren Hermann Fischer (jetzt in Basel), Wolfgang Heubner und Peter Rona.

Ich volontierte drei Jahre in der Abteilung für Chemotherapie des Institutes „Robert Koch". Für das herzliche freundliche Entgegenkommen, das ich dort gefunden habe, und die ausgezeichnete Ausbildung bin ich Herrn Dr. Werner Adalbert Collier sowie dem Herrn Geheimen Regierungsrat Prof. Dr. Friedrich Karl Kleine immer dankbar verbunden.

Der Medizinischen Fakultät Basel, insbesondere dem Herrn Referenten Professor Doerr und dem Herrn Dekan Professor Staehelin-Iselin, sowie Herrn Geheimrat Professor Otto danke ich bestens.